Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Adalbert Bohle

ZUM PATHOMECHANISMUS DER CHRONISCHEN NIERENINSUFFIZIENZ BEI GLOMERULÄRER NIERENAMYLOIDOSE. MORPHOMETRISCHE UND ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Hans-Dieter Kraiss
aus Bad Mergentheim

1984

UNIV.
CALIF.
LIBR.

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Adalbert Bohle

ZUM PATHOMECHANISMUS DER CHRONISCHEN NIERENINSUFFIZIENZ BEI GLOMERULÄRER NIERENAMYLOIDOSE. MORPHOMETRISCHE UND ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Hans-Dieter Kraiss
aus Bad Mergentheim

1984

Dekan:	Prof. Dr. med. G. Fichtner
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. A. Bohle
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. T. Risler

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
II.	FRAGESTELLUNG	3
III.	MATERIAL UND METHODEN	4
IV.	ERGEBNISSE	7
V.	DISKUSSION	18
	ZUSAMMENFASSUNG	22
VI.	LITERATURVERZEICHNIS	24

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546526_0036

I. EINLEITUNG

Die Amyloidose ist eine Systemerkrankung mit extrazellulärer Ablagerung von Amyloid, einem fibrillären Protein, welches unter pathologischen Bedingungen gebildet wird und in den verschiedensten Organen des Körpers zur Ablagerung kommen kann. Bei den sog. sekundären Amyloidosen, d.h. Amyloidosen, die infolge einer primären Grundkrankheit auftreten, werden die Organe Milz, Leber und Niere, in dieser Reihenfolge bevorzugt befallen.

Die häufigsten Grunderkrankungen bei der sekundären systematisierten Amyloidose sind chronisch-eitrige Infektionen wie z.B. Osteomyelitis, langdauernde Pleuraempyeme und langdauernde entzündliche Systemerkrankungen, welche mit einer Beeinträchtigung und Erschöpfung des Immunsystemes einhergehen. Der wichtigste Vertreter der letztgenannten Krankheitsgruppe ist die rheumatoide Arthritis, bei der in etwa 10 % der Fälle als Komplikation eine Amyloidose auftritt.

Das erste und führende klinische Symptom zu Beginn einer Nierenamyloidose ist eine hohe Proteinurie, die im weiteren Verlauf der Erkrankung in ein nephrotisches Syndrom übergehen kann.

Neben der Ausbildung eines nephrotischen Syndroms zeigt die Nierenamyloidose im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung eine zunehmende Tendenz zur Niereninsuffizienz (55). Die Niereninsuffizienz ist die Haupttodesursache der generalisierten Amyloidosen (50). Durch morphometrische Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß die Niereninsuffizienz parallel zu einer Fibrosierung und Verbreiterung des Nierenin-terstitiums auftritt (33).

Das erste und führende klinische Symptom bei sich entwickelnder Amyloidose der Niere ist jedoch das Auftreten einer Proteinurie, die bereits im Frühstadium der Erkrankung in ca.

UNIV. LEIDEN

50 % der Fälle zu einem nephrotischen Syndrom führen kann (55).

Sowohl die Niereninsuffizienz als auch das nephrotische Syndrom haben die Tendenz, bis ins Stadium der Niereninsuffizienz zu persistieren (3, 12, 39, 53, 55). Beide Begleitsymptome der Nierenamyloidose müssen verschiedenen strukturellen Veränderungen zugeordnet werden. Durch elektronenmikroskopische Untersuchungen (21, 23, 24) konnte gezeigt werden, daß die Hauptursache der hohen Proteinurie bzw. des nephrotischen Syndromes bei glomerulärer Amyloidose die Ablösung von Deckzellausläufern von der glomerulären Basalmembran der Glomerulumkapillaren ist (Abb. 4). Der genannten Interpretation stehen jedoch auch andere Erklärungsversuche gegenüber (51). Durch die genannten Strukturdefekte in der glomerulären Filtrationsbarriere können die Proteine frei mit dem Glomerulumfiltrat in das Tubulussystem übertreten. Durch morphometrische Untersuchungen konnte darüber hinaus gezeigt werden, daß die Niereninsuffizienz, wie auch bei anderen glomerulären Erkrankungen (5, 6, 8, 9, 10, 16, 34, 35, 41), vorwiegend durch eine fortschreitende Verbreiterung des Niereninterstitiums verursacht wird, die einhergeht mit einer zunehmenden Erhöhung der Serumkreatininkonzentration. Aus einer Vielzahl von Untersuchungen geht hervor, daß die Niereninsuffizienz die Haupttodesursache bei Patienten mit generalisierter Amyloidose ist (3, 12, 39, 48, 53, 55).

II. F R A G E S T E L L U N G

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, mit morphometrischen Verfahren die glomerulären, interstitiellen und tubulären Strukturveränderungen bei glomerulären Nierenamyloidosen unterschiedlicher Schweregrade zu erfassen, sie durch eine ultrastrukturelle Analyse insbesondere der tubulären und interstitiellen Strukturveränderungen zu ergänzen und in ihrer funktionellen Bedeutung für die Ausbildung einer Niereninsuffizienz zu bewerten.

Die Bewertung sollte hierbei unter eingehender Berücksichtigung experimenteller Befunde anderer Autoren erfolgen.

III. MATERIAL UND METHODE

Für die Untersuchung wurden 75 Fälle glomerulärer Amyloidose der Schweregrade II - V nach der Klassifikation von Mackensen und Mitarbeitern (33) ausgewählt. Von 50 Fällen standen Meßwerte über die Kreatininclearance zur Verfügung.

Nach einer routinemäßigen Fixierung des Biopsiematerials in 4 %iger phosphatgepufferter Formalinlösung erfolgte eine Einbettung des Materials in Paraffin. Ca. 5 µm dicke Gewebeschnitte wurden dann mit PAS und Kongorot gefärbt.

Von 62 der genannten Fälle wurde darüberhinaus Gewebe für eine elektronenmikroskopische Untersuchung nach einer Routinemethode in Araldit eingebettet. Das Gewebe wurde ebenfalls in Formaldehyd fixiert, in einer 2 %igen Osmiumsäurelösung nachfixiert und mit Uranylacetat am Block kontrastiert. Mit einem Reichert-Ultramikrotom (OMU 3) erfolgte die Herstellung von ca. 0,05 µm dicken Schnittpräparaten, die mit Bleizitrat nachkontrastiert wurden.

Die Untersuchung der Präparate erfolgte sowohl mit einem Siemens Elektronenmikroskop Typ 102 als auch mit einem Zeiss-Elektronenmikroskop vom Typ EM 10.

Von allen Fällen standen klinische Daten zur täglichen Proteinausscheidung, über die Höhe der Serumkreatininkonzentration und die Höhe des Serumeiweißspiegels zur Zeit der Biopsie zur Verfügung.

Die lichtmikroskopische Untersuchung umfaßte die Auszählung der intertubulären und peritubulären Kapillaren pro 0,1 mm^2 Gesichtsfeldgröße nach einer bekannten Methode (7). Pro Fall wurden auf diese Weise drei Gesichtsfelder ausgezählt und der Mittelwert pro Gesichtsfeld bestimmt.

Nach einem verbesserten Punktzählverfahren (25) wurden drei repräsentative Felder der Größe 225 x 225 µm im Schnittpräparat des Falles quantifiziert. Die Meßfelder, die von einem computergesteuerten Scanning-Tisch vorgegeben wurden, hatten ein Raster von 100 Punkten bei einem Abstand von 25 µm. Die Meßpunkte waren bei diesen Verfahren durch ein Fadenkreuz im Okular des Mikroskopes definiert. Die Zuordnung der im Fadenkreuz dargestellten Struktur erfolgte durch den Betrachter, indem definierte Funktionstasten des Computers niedergedrückt wurden. Die Ereignisse wurden vom Computer automatisch erfaßt und nach Abschluß des Verfahrens in Prozenten ausgegeben. Auf diese Weise erfolgte eine Ermittlung des relativen Interstitiumvolumens, des relativen Tubuluszellvolumens und des relativen Lumens der Tubuli pro 100 Rasterpunkte in drei Meßfeldern pro Fall. Nach Abschluß der Messung erfolgte über einen angeschlossenen Drucker die Ausgabe der Meßwerte.

Mit der gleichen Methode erfolgte dann auch die Bestimmung des relativen glomerulären Amyloidvolumens und des relativen glomerulären Kapillarlumens. Mit dem oben beschriebenen Verfahren wurden hierzu 100 Meßpunkte mit je 10 µm Abstand über drei Glomerula pro Fall projiziert und die genannten Strukturen auf die oben beschriebene Weise quantifiziert.

Das relative funktionelle Interstitium wurde als Summe aus dem anatomischen Interstitium und den tubulären Basalmembranen bestimmt. Dieses Vorgehen erschien sinnvoll, da die tubulären Basalmembranen in ihrer Dicke erheblich schwanken und eine alleinige Bewertung des reinen anatomischen Interstitiums zu Fehlschlüssen hätte führen können.

Die morphometrisch gewonnenen Werte wurden mit den klinischen Parametern zur Zeit der Biopsie korreliert und die Spearman'sche Rangkorrelation berechnet. Die Bestimmung der statistischen Signifikanz erfolgte mit dem t-Test, wobei das Signifikanzniveau auf $\alpha \leq 0{,}05$ gesetzt wurde. Die Ergeb-

nisse wurden auch im xy-Koordinatensystem dargestellt. Für die statistische Auswertung und die Darstellung der Ergebnisse wurde ein Bildanalysesystem auf Kleincomputerbasis mit entsprechenden Statistikprogrammen herangezogen (26; Fa. Jung, Nußloch/Heidelberg).

Bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung wurde besonderer Wert auf die tubulären und vaskulären Strukturen des Niereninterstitiums und ihre Beziehung zueinander gelegt.

IV. E R G E B N I S S E

1. Die statistische Analyse ergab eine signifikante Korrelation zwischen der Abnahme der peritubulären und intertubulären Kapillaren pro Gesichtsfeld und Fall und einem Anstieg der Serumkreatininkonzentration (Tab. 1).

2. Eine Zunahme des relativen funktionellen Interstitiums geht einher mit einer statistisch signifikanten Abnahme der Anzahl der peritubulären und intertubulären Kapillaren (Tab. 1).

3. Eine Abnahme der peritubulären und intertubulären Kapillaren wird begleitet von einer statistisch signifikanten Reduktion des relativen Tubuluszellvolumens (Tab. 1).

4. Zwischen dem relativen glomerulären Amyloid und dem relativen funktionellen Interstitium der Nierenrinde besteht eine statistisch signifikante Korrelation (Tab. 1, Abb. 1).

5. Es besteht keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem relativen glomerulären Amyloid und der Höhe der Serumkreatininkonzentration oder der Kreatininclearance zur Zeit der Biopsie (Tab. 1).

6. Gleichfalls nicht signifikant ist die Korrelation zwischen dem relativen glomerulären Kapillarvolumen und der Höhe der Serumkreatininkonzentration bzw. der Kreatininclearance zur Zeit der Biopsie (Tab. 1).

7. Die Beziehung zwischen der Zunahme des relativen funktionellen Interstitiums und der Höhe der Serumkreatininkonzentration zur Zeit der Biopsie ist statistisch signifikant (Tab. 1, Abb. 2).

8. Es besteht eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Zunahme des relativen funktionellen Interstitiums und der Abnahme des relativen Tubuluszellvolumens (Tab. 1, Abb. 3).

9. In 5 Fällen mit Nierenamyloidose fanden sich neben extensiven glomerulären Amyloidablagerungen ausgedehnte Amyloidablagerungen im Nierenrinden-Interstitium (Abb. 5). Trotz erheblicher Zunahme des relativen funktionellen Interstitiums wiesen diese Fälle lediglich eine relativ geringfügige Erhöhung ihrer Serumkreatininkonzentration zur Zeit der Biopsie auf (Tab. 1, Abb. 2).

10. Bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung dieser Fälle fiel auf, daß die Tubuluszellen nicht in dem Maße atrophisch waren, wie es der Erweiterung des Interstitiums entsprochen hätte.

11. In den übrigen Fällen, in denen die Erweiterung des relativen funktionellen Interstitiums einerseits durch eine Verbreiterung der tubulären Basalmembran und andererseits durch eine massive Einlagerung einer elektronenoptisch homogenen Matrix in das anatomische Interstitium zustande gekommen war, erschienen die proximalen Tubuluszellen extrem atrophisch. Die homogene Matrix im anatomischen Interstitium erschien unterschiedlich stark von Kollagenfasern durchsetzt (Abb. 6, 7, 8).

12. In Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen (22, 27) zeigten die proximalen Tubuluszellen eine Auflockerung und Rarifizierung des Bürstensaumes, die bis zum totalen Verlust des Bürstensaumes gehen konnte. Darüber hinaus konnte eine starke Reduktion der Anzahl der Mitochondrien pro Tubuluszelle und eine deutliche Abflachung des basalen Labyrinthes der Tubuluszellen beobachtet werden.

Tabelle 1: Darstellung der Erbebnisse der statistischen Korrelationen zwischen morphologischen und funktionellen Parametern von 75 Fällen glomerulärer Amyloidose der Schweregrade II bis V.

Korrelationen		Korrelationskoeffizient	Anzahl der Fälle	Irrtumswahrscheinlichkeit
x	y	r	n	α
Anzahl der postglomerulären Kapillaren	Serumkreatininkonzentration	-0.60	75	<0.001
Relatives Interstitiumvolumen	Anzahl der postglom. Kapillaren	-0.58	75	<0.001
Anzahl der postglomerulären Kapillaren	Relatives Tubuluszellvolumen	0.52	75	<0.001
Relatives Interstitiumvolumen	Relatives Tubuluszellvolumen	-0.90	75	<0.001
Relatives Interstitiumvolumen	Serumkreatininkonzentration	0.58	75	<0.001
Relatives glomeruläres Amyloid	Relatives Interstitiumvolumen	0.45	75	<0.001
Relatives glomeruläres Amyloid	Serumkreatininkonzentration	0.20	75	>0.05
Relatives glomeruläres Amyloid	Kreatininclearance	-0.07	50	>0.05
Relatives glomeruläres Kapillarvolumen	Serumkreatininkonzentration	-0.24	75	>0.05
Relatives glomeruläres Kapillarvolumen	Kreatininclearance	0.18	50	>0.05

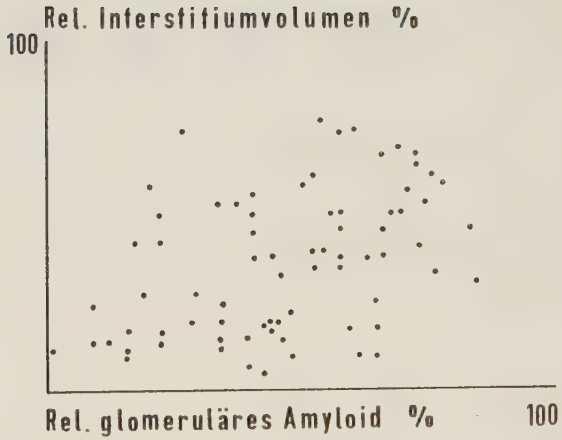

Abb. 1:

Beziehung zwischen relativer glomerulärer Amyloidmasse und Verbreiterung des Nierenrindeninterstitiums zur Zeit der Biopsie. Das Diagramm zeigt, daß einerseits bei schweren glomerulären Amyloidosen ein normal breites Interstitium beobachtet werden kann und andererseits bei nur geringgradiger glomerulärer Amyloidablagerung bereits eine schwerste interstitielle Fibrose bestehen kann.

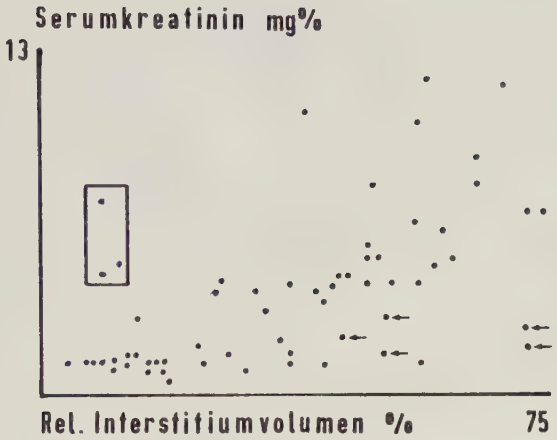

Abb. 2:

Beziehung zwischen Verbreiterung des Nierenrindeninterstitiums und der Höhe der Serumkreatininkonzentration zur Zeit der Biopsie.
Im Gegensatz zu den Fällen mit interstitieller Fibrose fällt auf, daß bei den Fällen mit interstitieller Amyloidose (†) die Serumkreatininkonzentration nur unwesentlich erhöht ist. Andererseits zeigen Fälle mit begleitendem akuten Nierenversagen (eingerahmte Fälle) bei normal breitem Interstitium eine stark erhöhte Serumkreatininkonzentration.

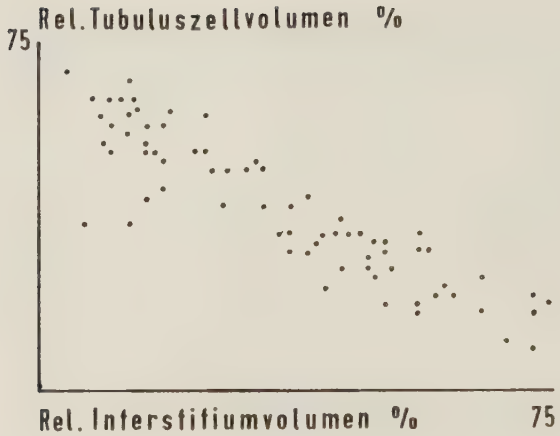

Abb. 3:

Beziehung zwischen der Breite des Nierenrindeninterstitiums und dem relativen Tubuluszellvolumen.
Wie aus Tab. 1 hervorgeht, besteht eine statistisch signifikante negative Korrelation. Die zunehmende Verbreiterung des Nierenrindeninterstitiums geht einher mit einer zunehmenden Atrophie des Tubuluszellsystems.

Abb. 4:

Glomeruläre Amyloidose Schweregrad II.
Die elektronenmikroskopisch dargestellte Glomerulumkapillare zeigt eine extreme Amyloidablagerung im Bereich der Basalmembran und in der angrenzenden Mesangiumregion. Das Deckzellzytoplasma ist durch Amyloidablagerungen invaginiert und destruiert (+). In einem umschriebenen Areal ist das Deckzellzytoplasma vollständig von der amyloidinfiltrierten Basalmembran abgelöst (++).
Vergrößerung 3150fach.

Abb. 5:

Elektronenmikroskopische Aufnahme einer verbreiterten Interstitiumregion der Nierenrinde mit Zunahme einer elektronenoptisch homogenen Matrix (M), die von Kollagenfasern durchsetzt wird und darüber hinaus eine Amyloidinfiltration zeigt (A). Vergrößerung 3500fach.

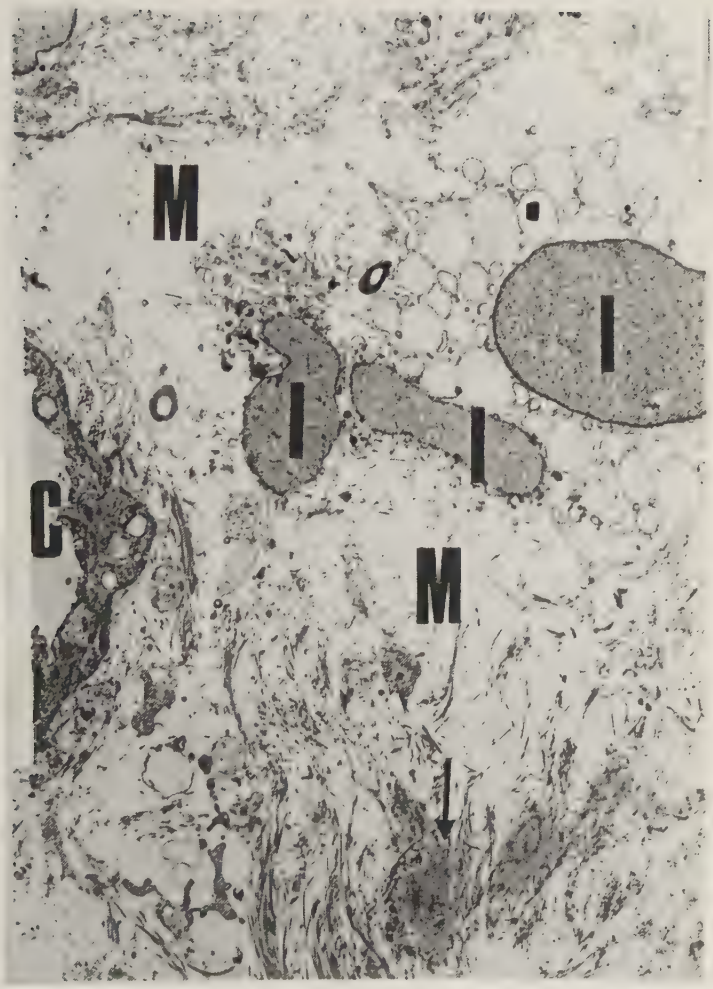

Abb. 6:

Elektronenmikroskopische Aufnahme einer Interstitiumregion der Nierenrinde, die durch Einlagerung einer elektronenoptisch homogenen Matrix (M) mit eingestreuten Kollagenfibrillen und wenig Amyloid (↑) stark verbreitert erscheint. Innerhalb des Interstitiums finden sich mehrere degenerierende interstitielle Zellen (I), die zum Teil intrazytoplasmatische Vesikel mit homogenem Material aufweisen. Im Randbereich stellt sich eine interstitielle Kapillare (C) dar.
Vergrößerung 2500fach.

Abb. 7:

Vergrößerung aus Abb. 6 mit dargestellten fleckförmigen Amyloideinlagerungen (A) zwischen den Kollagenfasern (↑) innerhalb einer homogenen Matrix (M).
Vergrößerung 5000fach.

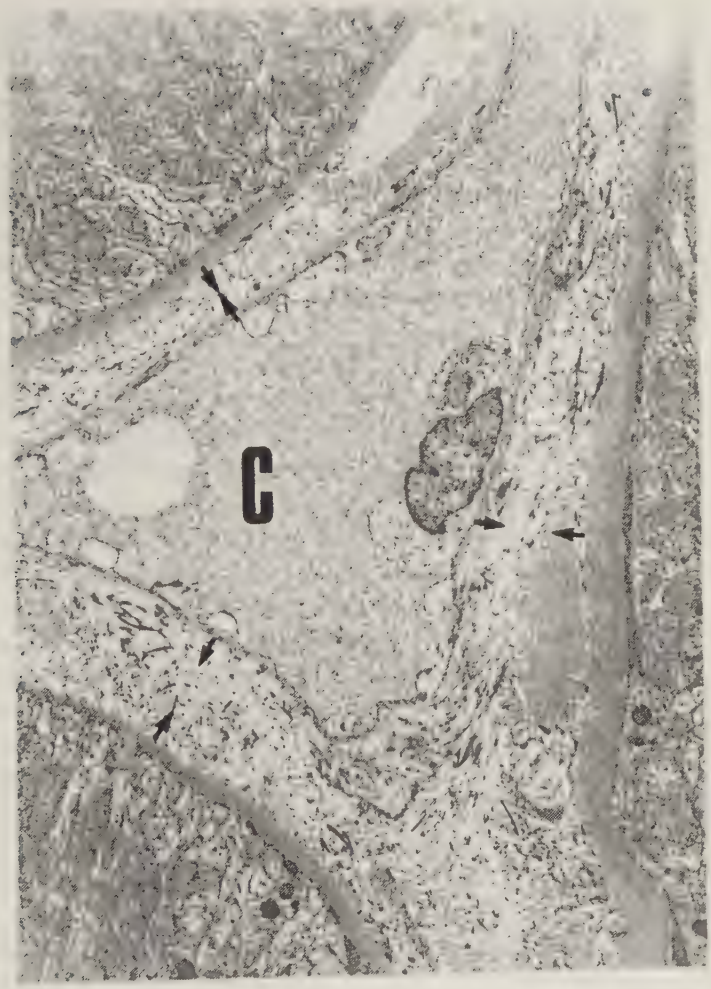

Abb. 8:

Elektronenmikroskopische Aufnahme des interstitiellen Raumes zwischen proximalen Tubuli mit einer zentralen peritubulären Kapillare (C). Das Interstitium zwischen der tubulären Basalmembran und der intertubulären Kapillare (gegenläufige Pfeile) ist durch eine Vermehrung einer homogenen Matrix und durch eingelagerte Kollagenfibrillenbündel (transversal geschnitten) stark verbreitert.
Vergrößerung 4000fach.

V. DISKUSSION

Auf der Basis der morphometrischen, der licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen wie auch der Korrelation der Ergebnisse fand sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß der glomerulären Amyloidablagerung und der Ausbildung einer interstitiellen Fibrose im Bereich der Nierenrinde (Tab. 1). Aber wie Abb. 1 zeigt, kann das Nierenrindeninterstitium trotz schwerster glomerulärer Amyloidablagerungen noch weitgehend normale Ausmaße aufweisen. Auf der anderen Seite jedoch können bei geringgradigen glomerulären Ablagerungen bereits extreme Verbreiterungen des Nierenrindeninterstitiums beobachtet werden (Abb. 1). Die statistisch signifikante Korrelation bestätigt somit lediglich den Eindruck, daß die Fibrosierung des Niereninterstitiums häufiger in schweren Formen glomerulärer Amyloidose auftritt als in Frühformen. Durch die elektronenmikroskopische Untersuchung konnte weiterhin gezeigt werden, daß die Interstitiumverbreiterung nicht notwendigerweise die Folge einer tubulären oder interstitiellen Amyloidablagerung ist, sondern im wesentlichen verursacht wird durch die Zunahme einer homogenen Matrix im Interstitium (Abb. 6, 7, 8), die dann in unterschiedlichem Ausmaß von Kollagenfasern durchsetzt wird. Die Verbreiterung des funktionellen Interstitiums hat neben der Erweiterung des anatomischen Interstitiums durch diese homogene Matrix eine weitere Ursache in einer Verbreiterung der tubulären Basalmembranen. Diese ist jedoch nicht obligatorisch. Aus anderen Untersuchungen (22) ist bekannt, daß die Verbreiterung des funktionellen Interstitiums zu einer erheblichen Verbreiterung der Diffusionsstrecken zwischen intertubulären Kapillaren und Tubulusepitelien führt (Abb. 8). Neben der Verbreiterung der Diffusionsstrecken kommt es jedoch auch zu einer Abnahme der peritubulären und intertubulären Kapillaren pro Gesichtsfeld bei zunehmender interstitieller Fibrose, die bei einer reinen interstitiellen Amyloidose nicht beobachtet werden kann.

Bestätigt werden konnte auch für das vorliegende Untersuchungsgut, daß eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Verbreiterung des Nierenrindeninterstitiums und der Zunahme der Serumkreatininkonzentration besteht (Tab. 1) (33). Im entgegengesetzten Sinne konnte darüber hinaus eine Reduktion der Kreatininclearance mit zunehmender interstitieller Fibrose aufgezeigt werden (Tab. 1). Gleichartige Beziehungen sind für eine Reihe anderer Nierenerkrankungen bereits nachgewiesen worden (34, 35, 41).

Bei zunehmender Verbreiterung des Nierenrindeninterstitiums ließ sich eine fortschreitende Atrophie des Tubulussystems beobachten (Tab. 1) (22). Bestätigt wurde der lichtmikroskopische Eindruck durch die elektronenmikroskopische Untersuchung, mit der gezeigt werden konnte, daß die Tubuluszellen mit Zunahme der interstitiellen Fibrosierung auch eine Reduktion des Bürstensaumes aufwiesen. Weiterhin konnten eine reduzierte Mitochondriendrichte pro Tubuluszelle und eine starke Abflachung der Tubuluszellen beobachtet werden. Auch das basale Labyrinth der Tubuluszellen erschien weitgehend abgeflacht. All diese Zeichen einer fortgeschrittenen Tubuluszellatrophie deuten auf eine beträchtliche Funktionseinschränkung der Tubuluszellen bezüglich metabolischer Prozesse und ihrer Transportkapazität für Elektrolyte hin. Für die Tubuluszellatrophie wird als Ursache ein chronischer relativer Sauerstoffmangel infolge der Interstitiumverbreiterung (Abb. 6, 8) und eines Verlustes der peritubulären und intertubulären Kapillaren bei interstitieller Fibrosierung angenommen (22).

In Bestätigung zu anderen Untersuchungen (24) konnte gezeigt werden, daß das Ausmaß der glomerulären Amyloidablagerungen keinen signifikanten Einfluß auf die Höhe der Serumkreatininkonzentration und die Kreatininclearance hat (Tab. 1). Auch der Einfluß einer zunehmenden Einengung der Glomerulumkapillaren durch Amyloidablagerungen auf die Höhe der Serumkreatininkonzentration und die Kreatininclearance ist statistisch

nicht signifikant (Tab. 1). Die Ursache hierfür scheint die hohe Permeabilität der Amyloidmassen für plasmatische Substanzen zu sein (46). Wegen der freien Perfundierbarkeit des Amyloids verursachen die interstitiell oder im Bereich der tubulären Basalmembran abgelagerten Amyloidmassen (Abb. 5) keine wesentliche Einschränkung der Nierenfunktion trotz zum Teil erheblicher Verbreiterung des relativen funktionellen Interstitiums (Abb. 1, 6, 8).

Die Fälle mit interstitieller und tubulärer Amyloidablagerung bestätigen eine Hypothese, daß die glomeruläre Filtrationsrate bei verbreitertem und kollagenisiertem Interstitium infolge eines erhöhten Rückstaus der Tubulusflüssigkeit eingeschränkt wird (7). Das verbreiterte und fibrosierte Interstitium (Abb. 6, 7, 8) beeinträchtigt den Flüssigkeitstransport aus dem Tubuluslumen in die zahlenmäßig reduzierten efferenten Arteriolen der Nierenrinde. Es muß angenommen werden, daß mit zunehmender Interstitiumverbreiterung und Fibrosierung der Rückstau in das Tubulussystem zunimmt und die glomeruläre Filtrationsrate infolge eines zunehmenden hydrostatischen Druckes im Tubulussystem mit Reduktion des effektiven Filtrationsdruckes zum Erliegen kommt. Weitere Faktoren, die zu einer Beeinträchtigung der glomerulären Filtrationsrate führen, sind eine Zunahme des postglomerulären Gefäßwiderstandes infolge einer interstitiellen Fibrose und die Abnahme der postglomerulären Kapillaren, die beide zusammen eine Reduktion der glomerulären Durchblutung zur Folge haben müssen. Neben diesen mehr physikalischen Phänomenen muß man annehmen, daß die fortschreitende Atrophie des Tubuluszellsystemes ein wichtiger Faktor bei der Nierenfunktionseinschränkung ist. Der renale Wasser- und Elektrolyttransport wird im wesentlichen beeinflußt durch die Transportkapazität des Tubuluszellsystemes (2, 11, 17, 28, 30, 40, 47, 49, 54, 57, 58, 60). Bei zunehmender interstitieller Fibrose mit fortschreitender Tubuluszellatrophie muß die Transportkapazität der Gesamtniere erheblich beeinträchtigt sein. Der Wasser- und Elektrolyttransport ist insbesondere im Bereich des proximalen Tubulussystemes funktionell gekop-

pelt (4, 13, 40, 50, 54, 56, 58, 61). Wenn die aktiven Transportprozesse für Elektrolyte eingeschränkt sind, kann man auch eine Reduktion der Wasserreabsorption erwarten. Durch die elektronenmikroskopische Untersuchung konnte dargestellt werden, daß die absorbierende Zelloberfläche (Bürstensaum) erheblich reduziert war bei zunehmender interstitieller Fibrose, und daß darüberhinaus auch das basale Labyrinth der proximalen Tubuluszellen stark abgeflacht erschien. Da der netto Wasser- und Elektrolyttransport über die tubuläre Barriere im wesentlichen eine Funktion der resorbierenden und sezernierenden Oberflächen der Tubuluszellen ist, muß man eine erhebliche Beeinträchtigung der Resorptionskapazität erwarten, wenn die resorbierenden Oberflächen (Bürstensaum) und die sezernierenden Oberflächen (basales Labyrinth), die die aktiven Pumpsysteme für Elektrolyte tragen, wesentlich reduziert sind. Bei einer mangelhaften Elektrolytresorption im proximalen Tubulus kann man darüber hinaus erwarten, daß durch einen funktionellen feed-back-Mechanismus im Sinne von Thurau (52) die Nierenfunktion zusätzlich durch eine reduzierte Glomerulumdurchblutung beeinträchtigt wird.

Die funktionellen Beziehungen und Mechanismen, die zur fortschreitenden Niereninsuffizienz führen, können auf dieser Basis weitgehend abgeleitet werden. Die Ursache der interstitiellen Fibrose jedoch und insbesondere ihr nicht obligates Auftreten unabhängig vom Schweregrad der glomerulären Amyloidose ist völlig unbekannt. Die Faktoren, die zu einer Verbreiterung und Kollagenisierung des Interstitiums führen, sind im wesentlichen noch völlig unerforscht. Nach Bohle könnte die Entstehung der interstitiellen Fibrose durch rezidivierende akute Nierenversagen, die zu interstitiellen Ödemen führen, erklärt werden, da diese Ödeme die Tendenz zur Kollagenisierung besitzen. Ein weiterer pathogenetischer Mechanismus, der zur interstitiellen Fibrosierung beitragen kann, ist die chronische Reduktion des onkotischen Druckes des Blutes infolge der hohen täglichen Proteinverluste bei Amyloidose. Da der onkotische Druck in den postglomerulären Kapillaren einer der Triebkräfte für den interstitiellen

Flüssigkeitstransport ist (14, 15, 17, 19, 20, 31, 42, 59), könnte eine Abnahme des onkotischen Druckes in den postglomerulären Kapillaren zu einer permanenten Ödembereitschaft des Interstitiums führen. Das chronische Ödem im Interstitium hätte dann ebenfalls die Tendenz zu einer zunehmenden Organisation und Kollagenisierung. Nachdem ein gewisser Grad der Kollagenisierung erreicht ist, könnte sich ein circulus vitiosus aus kausalen und funktionellen Mechanismen entwikkeln, der zu einer fortschreitenden Kollagenisierung des Interstitiums führt.

ZUSAMMENFASSUNG

Lichtmikroskopische, morphometrische und elektronenmikroskopische Untersuchungen an 75 Fällen von glomerulären Nierenamyloidosen aller Schweregrade mit unterschiedlichem Ausprägungsgrad der Niereninsuffizienz führten zu folgenden Ergebnissen:

Das Ausmaß der glomerulär abgelagerten Amyloidmassen hat keinen direkten Einfluß auf die Ausbildung der interstitiellen Fibrose als Ursache der Niereninsuffizienz. Die Ausbildung der interstitiellen Fibrose, in deren Folge die Niereninsuffizienz auftritt, unterliegt eigenständigen pathogenetischen Mechanismen, die von der Grundkrankheit nur bedingt beeinflußt werden. In der vorliegenden Arbeit werden einerseits die funktionellen Veränderungen bei zunehmender interstitieller Fibrose und andererseits der Pathomechanismus der Entstehung der interstitiellen Fibrose diskutiert. Maßgeblich für die Einschränkung der Nierenfunktion bei interstitieller Fibrose sind eine Verlängerung aller Diffusionsstrekken, eine Reduktion des postglomerulären Kapillarquerschnittes und eine fortschreitende Atrophie des Tubuluszellsystemes. Als Ursache der interstitiellen Fibrose werden einerseits rezidivierende akute Nierenversagen in Zuständen der Hypovolämie diskutiert und andererseits Zustände von chro-

nisch reduziertem onkotischem Druck im postglomerulären Kapillargebiet mit konsekutiver Neigung zur Ödembildung.

Es wird vermutet, daß diese chronisch oder rezidivierend auftretenden interstitiellen Ödeme zunehmend organisiert und kollagenisiert werden.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1 BADER, R., BADER, H., GRUND, K.E., MACKENSEN-HAEN, S., CHRIST, H., BOHLE, A.: Structure and function of the kidney in diabetic glomerulosclerosis. Correlations between morphological and functional parameters. Pathol. Res. Pract. 167: 204-216 (1980)

2 BANK, N., AYNEDJIAN, H.S., WEINSTEIN, S.W.: Effect of intraluminal bicarbonate and chloride on fluid absorption by the rat renal proximal tubule. Kidney Int., Vol. 9: 457-466 (1976)

3 BARTH, W.F., WILLERSON, J.T., WALDMANN, T.A., DECKER, J.L.: Primary Amyloidosis. Clinical immunochemical and immunoglobulin metabolism. Studies in fifteen patients. Am. J. Med. 47: 259-273 (1969)

4 BERLINER, R.W.: The concentrating mechanism in the renal medulla. Kidney Int. Vol. 9, 214-222 (1976)

5 BOHLE, A., BADER, R., GRUND, K.E., MACKENSEN, S., NEUNHOEFFER, J.: Serum creatinine concentration and renal interstitial volume. Analysis of correlations in endocapillary (acute) glomerulonephritis and in moderately severe mesangioproliferative glomerulonephritis. Virchows Arch. (Pathol. Anat.) 375: 87-96 (1977a)

6 BOHLE, A., CHRIST, H., GRUND, K.E., MACKENSEN, S.: The role of the interstitium of the renal cortex in renal disease. Contr. Nephrol. 16: 109-114 (1979)

7 BOHLE, A., v. GISE, H., MACKENSEN-HAEN, S., STARK-JAKOB, B.: The obliteration of the postglomerular capillaries and its influence upon the function of both glomeruli and tubuli. Klin. Wochenschr. 59: 1043-1051 (1981)

8 BOHLE, A., GLOMB, D., GRUND, K.E., MACKENSEN, S.: Correlations between relative interstitial volume of the renal cortex and serum creatinine concentration in minimal changes with nephrotic syndrome and in focal sclerosing glomerulonephritis. Virchows Arch. (Pathol. Anat.) 376: 221-232 (1977b)

9 BOHLE, A., MACKENSEN-HAEN, S., GRUND, K.E., v. GISE, H.: II. Chronische interstitielle Nephritis. Pathomorphologie des Niereninterstitiums und seine Bedeutung für die Nierenfunktion. Sonderdruck aus Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin, 86. Band. J.F. Bergmann Verlag, München 1980

10 BOHLE, A., GRUND, K.E., MACKENSEN, S., TOLON, M.: Correlations between renal interstitium and level of serum creatinine: Morphometric investigations of biopsies in perimembranous glomerulonephritis. Virchows Arch. (Pathol. Anat.) 373: 15-22 (1977c)

11 BONTING, S.L.: Sodium-potassium activated adenosine triphosphatase and cation transport, in Membranes and Ion Transport. Bittar, E.E., New York, Wiley, 1970, Vol. 1

12 COHEN, H.J., LAWRENCE, S.L., HALLAL, J., BURKHOLDER, P.: Resolution of primary amyloidosis during chemotherapy. Studies in a patient with nephrotic syndrom. Ann. Intern. Med. 82: 466-473 (1975)

13 EARLY, L.E., MARTINO, J.A., FRIEDLER, R.M.: Factors affecting sodium reabsorption by proximal tubule as determined during blockade of distal sodium reabsorption. J. clin. Invest. 45: 1668 (1966)

14 ERLIJ, D.: Solute transport across isolated epithelia. Kidney Int., Vol. 9: 76-87 (1976)

15 EVELOFF, J., BAYERDÖRFFER, E., SILVA, P., KINNE, R.: Sodium-chloride transport in the thick ascending limb of Henle's Loop. Oxygen consumption studies in isolated cells. Pflügers Arch. 389: 263-270 (1981)

16 FISCHBACH, H., MACKENSEN, S., GRUND, K.E., KELLNER, A., BOHLE, A.: Relationship between glomerular lesions, serum creatinine and interstitial volume in membranoproliferative glomerulonephritis. Klin. Wochenschr. 55: 603-608 (1977)

17 FRÖMTER, E., RUMRICH, G., ULLRICH, K.J.: Phenomenologic description of Na^+, CL^- and HCO_3^- absorption from proximal tubules of the rat kidney. Pflügers Arch. Ges. Physiol. 343: 189-220 (1973)

18 GIEBISCH, G.: Functional organization of proximal and distal tubular electrolyte transport. Nephron 6: 260 (1969a)

19 GIEBISCH, G., KLOSE, R.M., MALINIC, G., SULLIVAN, W.J., WINDHAGER, E.E.: Sodium movement across single perfused tubules of rat kidney. J. Gen. Physiol. 47: 1175-1194 (1965)

20 GIEBISCH, G., WINDHAGER, E.E.: Electrolyte transport across renal tubular membranes. Handbook of Physiology, Section 8, Renal Physiology, edited by Orloff, J., Berliner, R.W., Washington D.C. American Physiological Society, 1973, pp. 315-376

21 v. GISE, H., CHRIST, H., BOHLE, A.: Early glomerular lesions in amyloidosis. Electronmicroscopic findings. Virchows Arch. (Pathol. Anat.) 390: 259-272 (1981)

22 v. GISE, H., v. GISE, V., STARK, B., BOHLE, A.: Nephrotic syndrome and renal insufficiency in association with amyloidosis: A correlation between structure and function. Klin. Wochenschr. 59: 75-82 (1981)

23 v. GISE, H., HELMCHEN, U., MIKELER, E., BRÜNING, L., WALTHER, CH., CHRIST, H., MACKENSEN, S., BOHLE, A.: Correlations between the morphological and clinical findings in a patient recovering from secondary generalised amyloidosis with renal involvement. Virchows Arch. (Pathol. Anat.) 379: 119-129 (1978)

24 v. GISE, H., MIKELER, E., GRUBER, M., CHRIST, H., BOHLE, A.: Investigations on the cause of the nephrotic syndrome in renal amyloidosis. A discussion of electron microscopic findings. Virchows Arch. (Pathol. Anat.) 379: 131-141 (1978)

25 v. GISE, H.: Impromement of the point counting method by computer assistance. In preparation.

26 v. GISE, H.: Bildanalysesystem für die medizinische und biologische Anwendung auf der Basis von handelsüblichen Kleincomputersystemen. Hardware-Anforderungen und Software-Entwicklung. In preparation.

27 v. GISE, V.: Zur Ursache des nephrotischen Syndroms bei der Amyloidose im Stadium der Niereninsuffizienz. Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin der Medizinischen Fakultät (Theoretische Medizin) der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen, 1981

28 GREEN, R., GIEBISCH, G.: Some factors influencing Na and fluid reabsorption in vivo in the proximal convoluted tubule of rats. Sixth Int. Congr. Nephrol., Florence, Italy, S. Karger AG 1975

29 HEIDRICH, H.G., KINNE, R., KINNE-SAFFRAN, E., HANNIG, K.: The polarity of the proximal tubule cell in rat kidney. J. Cell Biol. 54: 232-245 (1972)

30 HIERHOLZER, K., WIEDERHOLT, M.: Some aspects of distal tubular solute and water transport. Kidney Int. Vol. 9, 198-213 (1976)

31 KASHGARIAN, M., WARREN, Y., MITCHELL, R.L., EPSTEIN, F.H.: Effect of protein in tubular fluid upon proximal tubular reabsorption. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 117: 848-850 (1964)

32 LOWENSTEIN, J., GALLO, G.: Remission of the nephrotic syndrom in renal amyloidosis. N. Engl. J. Med. 282: 128-136 (1970)

33 MACKENSEN, S., GRUND, K.E., BADER, R., BOHLE, A.: The influence of glomerular and interstitial factors on the serum creatinine concentration in renal amyloidosis. Virchows Arch. (Pathol. Anat.) 375: 159-168 (1977)

34 MACKENSEN-HAEN, S., GRUND, K.E., SCHIRMEISTER, J., BOHLE, A.: Impairment of the glomerular filtration rate by glomerular and interstitial factors in membranoproliferative glomerulonephritis with normal serum creatinine concentration. Virchows Arch. (Pathol. Anat.) 382: 11-19 (1979)

35 MACKENSEN-HAEN, S., BADER, R., GRUND, K.E., BOHLE, A.: Correlations between renal cortical interstitial fibrosis, atrophy of the proximal tubules and impairment of the glomerular filtration rate. Clin. Nephrol. 15: 167-181 (1981)

36 MISSMAHL, H.P.: Amyloid. In: Bock, H.E., Hartmann, F. (Hrsg.) Klinik der Gegenwart, Bd. XI. Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, Wien, S. 143-160, 1972

37 MISSMAHL, H.P.: Therapie der Amyloidosen. Dtsch. Med. Wochenschr. 94: 2691-2692 (1969)

38 MISSMAHL, H.P., WILLEMSEN, M.: Therapie der Amyloidablagerungen. Dtsch. Med. Wochenschr. 102: 1593-1595 (1977)

39 OGG, C.S., CAMERON, J.S., WILLIAMS, D.G., TURNER, D.R.: Presentation and course of primary amyloidosis of the kidney. Clinical Nephrology, Vol. 15, No. 1, 9-13 (1981)

40 PITTS, R.F.: Physiology of the kidney and body fluids. Year book medical publishers incorporated, 35 East Wacker Drive, Chicago

41 RIEMENSCHNEIDER, T., MACKENSEN-HAEN, S., CHRIST, H., BOHLE, A.: Correlation between endogenous creatinine clearance and relative interstitial volume of the renal cortex in patients with diffuse membranous glomerulonephritis having a normal serum creatinine concentration. Lab. Invest. 43: 145-149 (1980)

42 SCHMIDT, U.: Sites of enzyme activity along the nephron. Kidney Int. Vol. 9, 233-242 (1976)

43 SCHMIDT, U.: Quantitative Histochemie am Nephron. Oxydoreduktasen und NaK stimulierte ATPase. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Portland, Oregon, USA, 1971

44 SCHMIDT, U., DUBACH, U.C.: NaK ATPase in the rat nephron related to sodium transport; results with quantitative histochemistry. Recent Advances in Quantitative Histo- and Cytochemistry, Dubach, U.C., Schmidt, U., Berne, Huber, pp. 320-344, 1971

45 SCHMIDT, U., HORSTER, M.: Na-K-activated ATPase: activity maturation in rabbit nephron segments dissected in vitro. Am. J. Physiol. 233(1): F55-F60 (1977)

46 SCHULTZ, R.T.: Role of altered vascular permeability in amyloid formation. Am. Journal of Path., Vol. 86, No. 2, 321-334, February 1977

47 SCHULTZ, S.C.: Transport across epithelia: Some basic principles. Kidney Int. Vol. 9, 65-75 (1976)

48 SITTE, P.: Bezeihungen zwischen Zellstruktur und Stofftransport in der Niere, in Sekretion und Exkretion. Wohlfahrt-Bottermann, K.E., Berlin, Springer-Verlag, pp. 343-371, 1965

49 SKOU, J.C.: The relationship of the $(Na^+ + K^+)$-activated enzyme system to transport of sodium and potassium across the cell membrane. Bioenergetics 4: 203-232 (1972)

50 SOHAR, E., GAFNI, J., PRAS, M., HELLER, H.: Familial mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. Am. J. Med. 43: 227 (1967)

51 THOENES, W., SCHNEIDER, H.M.: Human glomerular amyloidosis - with special regard to proteinuria and amyloidogenesis. Klin. Wochenschr. 58, 667-680 (1980)

52 THURAU, K., SCHNERMANN, J.: Die Natriumkonzentration an den Macula densa-Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat (Mikropunktionsversuche). Klin. Wochenschr. 43: 410-413 (1965)

53 TRIGER, D.R., JOEKES, A.M.: Renal amyloidosis - fourteen-year follow-up. Q. J. Med. 42: 14-40 (1973)

54 ULLRICH, K.J., RADTKE, H.W., RUMRICH, G.: The role of bicarbonate and other buffers on isotonic fluid absorption in the proximal convolution of the rat kidney. Pflügers Arch. Ges. Physiol. 330: 149-161 (1971)

55 WATANABE, T., SANITER, T.: Morphological and clinical features of renal amyloidosis. Virchows Arch. (Pathol. Anat.) 366: 125-135 (1975)

56 WHITTEMBURY, G.: Iona and water transport in the proximal tubules of the kidney of Necturus myculosus. The Journal of General Physiology, Vol. 43, No. 5, Part 2, pp. 43-53, May 1960

57 WHITTEMBURY, G., GRANTHAM, J.J.: Cellular aspects of renal sodium transport and cell volume regulation. Kidney Int. Vol. 9, pp. 103-120 (1976)

58 WINDHAGER, E.E., GIEBISCH, G.: Proximal sodium and fluid transport. Kidney Int. Vol. 9, pp. 121-133 (1976)

59 WINDHAGER, E.E., GIEBISCH, G.: Micropuncture study of renal tubular transfer of sodium chloride in the rat. Am. J. Physiol. 200: 581-588 (1961)

60 WINDHAGER, E.E., LEWY, J.E., SPITZER, A.: Intrarenal control of proximal tubular reabsorption of sodium and water. Nephron 6: 247 (1969)

61 WINDHAGER, E.E., WHITTEMBURY, G., OKEN, D.E., SCHATZMANN, H.J., SOLOMON, A.K.: Single proximal tubules of the Necturus kidney: III. Dependence of H_2O movement on NaCl concentration. Am. J. Physiol. 197: 313-318 (1959)

LEBENSLAUF

Am 17. August 1949 wurde ich, Hans-Dieter Kraiss, als zweites Kind des Agraringenieurs Johannes Kraiss und seiner Ehefrau Helene, geb. Ritter, in Bad Mergentheim geboren.
In Bad Mergentheim besuchte ich von 1956 bis 1961 die Grundschule und danach das Deutschorden-Gymnasium. Die Reifeprüfung legte ich 1970 ab.
Von Oktober 1970 bis September 1972 leistete ich meinen Wehrdienst bei der Bundeswehr ab.
Danach nahm ich das Studium der Chemie an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen auf. Im SS 74 begann ich mit dem Studium der Medizin, wo ich im März 1977 die ärztliche Vorprüfung bestand.
Ab dem WS 76/77 studierte ich an der Universität Tübingen Zahnmedizin. Dort legte ich im April 1978 die zahnärztliche Vorprüfung ab. Am 15. Dezember 1980 bestand ich die zahnärztliche Prüfung vor dem Prüfungsausschuß in Tübingen.